

# 片眼摘出ラットにおける脳内ヒスタミン受容体の変化: 上丘における特異的なH3受容体のup-regulation

|     |   |
|-----|---|
| 著者  | 中川 陽一   |
| 号   | 2853  |
| 発行年 | 1996  |
| URL | <a href="http://hdl.handle.net/10097/21338">http://hdl.handle.net/10097/21338</a> |



# 論文内容要旨

## 研究目的

ヒスタミンニューロンが脳内に存在し、ヒスタミンが中枢神経系において様々な脳の活動と関連していることが知られている。H3受容体はこのヒスタミンニューロンのシナプス前膜に存在し、ヒスタミンの合成および放出を制御するオートレセプターである。そこで片眼摘出および遮断ラットモデルにおけるH3受容体の変化をオートラジオグラフィーを用いてとらえ、視覚とヒスタミンの関連を明らかにすることを目的とした。

## 方法および結果

### I 片眼摘出成熟ラットにおけるヒスタミンH3受容体の変化

左眼摘出後5日目で右側上丘にH3受容体のリガンドである $[^3\text{H}](R)\alpha$ -メチルヒスタミンの結合の増加が見られ、同様の変化は15日後、30日後、45日後のいずれにおいても観察された。その割合は対側上丘に対して片眼摘出後5日目には+56%、15日目で+115%、30日目で+127%、45日目で+50%といずれも顕著であった。

### II 片眼摘出および遮断幼若ラットにおけるヒスタミンH3受容体の変化

生後10日目で左眼摘出したモデルでは、右側上丘で $[^3\text{H}](R)\alpha$ -メチルヒスタミンの結合の増加が見られた。その割合は対側上丘に対して片眼摘出後10日目（生後20日）には+25%、20日目（生後30日）で+37%、45日（生後55日）で+50%といずれも有意差をもって観察された。しかしその割合は成熟ラットと比較すると低い傾向にあった。生後10日目に左眼瞼を縫合した片眼遮断モデルではいずれの時期においても左右差は認められず、またコントロール群との比較でも有意差は見られなかった。

### III 片眼摘出ラットに対するヒスチジン脱炭酸酵素阻害剤(S)- $\alpha$ -フルオロメチルヒスチジン(FMH)の持続投与の効果

左眼摘出と同時にFMH持続投与すると、片眼摘出後15日目でも上丘の $[^3\text{H}](R)\alpha$ -メチルヒスタミンの結合量に左右差は認められなくなった。片眼摘出のみを行ったモデルと比較すると、脳全体で $[^3\text{H}](R)\alpha$ -メチルヒスタミンの結合の増加傾向が見られた。右上丘ではこの2群の間に明らかな有意差は見られないが、左上丘では明らかな有意差が認められた。

### IV 片眼摘出ラット上丘へのキノリン酸局所投与の効果

左眼球摘出後右上丘にキノリン酸を局所注入したラットでは、右上丘で $[^3\text{H}](R)\alpha$ -メチルヒスタミンの結合が低下が観察された。これを片眼摘出のみを行ったモデルと比較すると、この部

位で明らかな有意差を認めた。

#### V 片眼摘出および遮断ラットにおけるヒスタミン H1, H2 受容体の変化

成熟ラットでは片眼摘出後 15 日目で H1 受容体のリガンドである [ $^3\text{H}$ ] ピリラミン, H2 受容体のリガンドである [ $^{125}\text{I}$ ] ヨードアミノポテンチジンの結合量に両側上丘の間に明らかな左右差は認められなかった。幼若モデルにおいても片眼摘出後, 片眼遮断後のいずれにおいても両リガンドの結合量に左右差は観察されなかった。

#### VI 片眼摘出ラットにおける NOS, NADPH-d, HDC, GFAP 免疫組織化学反応

片眼摘出後のラットにおける上丘でのヒスタミンニューロン, グリア細胞の形態学的変化を観察するためにヒスチジン脱炭酸酵素 (Histidine Decarboxylase : HDC), GFAP (Glial Fibrillary Acidic Protein) に対する抗体を用いて免疫組織化学法を試みた。また神経細胞障害時には一酸化窒素 (NO) が誘導されることが知られているが, この産生酵素である神経型一酸化窒素合成酵素 (neuronal NOS) が同部位で片眼摘出後どのように変化するかを NADPH ジアホラーゼ (NADPH-d) 活性および NOS 抗体に対する免疫組織化学法を用いて観察した。片眼摘出後の対側上丘においては GFAP に対する強い免疫反応が観察されたが, 他の物質では変化は見られなかった。

## 結 論

片眼摘出後の対側上丘で著しい H3 受容体の増加が見られ, H3 受容体が視覚系とも少なからぬ関わりを持っていることが示唆された。この片眼摘出後の H3 受容体の up-regulation はキノリン酸局所投与により抑制され, 従来ヒスタミンニューロンのシナプス前に存在すると言われていた H3 受容体は後シナプス側にも存在し, これがいわゆる denervation supersensitivity として増加したものと考えられた。H3 受容体はヒスタミンニューロンの端末に存在するオートレセプターとしてだけでなく, 神経障害時に後シナプス側で著しく増加するなど, これまで考えられていた以上に多彩な面を持ち合わせ, 様々な脳の機能と関連していることが想像された。

## 審 査 結 果 の 要 旨

神経伝達物質の1つであるヒスタミンが中枢神経系におけるさまざまな神経内分泌系と関係して働いていること、またそのレセプターが H1, H2, H3 と 3 種類存在することが近年知られている。ヒスタミンはノルアドレナリンやセロトニンニューロン系と同様に中枢神経系においてヒスタミンニューロン系を構成していると考えられている。視覚に関係した中枢神経の活動とヒスタミンの関連はほとんど知られていなかった。本研究はラットを用い網膜神経節細胞の軸索である視神経繊維が脳内に投射する上丘および外側膝状体において光入力を遮断した場合、ヒスタミンニューロン系における H3 レセプターの変化を調べたものである。

まず本研究は片眼を摘出したラットにおいてヒスタミン H3 受容体の中枢における変化を観察した。次に眼球摘出モデルと眼瞼を縫合することによって光情報は入るものの細かな視覚情報は遮断されていると考えるモデル動物において同様にその変化を比較観察した。

その他にヒスタミンを産生する酵素であるヒスチジン脱炭酸酵素を用いてその効果を見たり、キノリン酸投与による中枢神経系神経細胞体への効果を見て、H3 受容体のシナプス前膜または後膜いずれに存在するかを解明する等の試みも行っている。

その結果、片眼摘出ラットにおいては摘出後上丘における H3 レセプターを観察したところ摘出後の経過と共に、ヒスタミンの結合量が増加し、H3 受容体が著明な増加を示すことが発見された。その他の視覚情報の中継核である外側膝状体ではこの変化は見られなかった。さらに幼弱ラットにおける実験では片眼を摘出した場合のみ H3 レセプターの発現が上昇しており、眼瞼縫合による部分的な遮断では左右差は認められなかった。これらの事実は H3 レセプターおよびヒスタミンそのものの上丘における作用がまた明らかにされていない段階であるが、片眼摘出という完全視覚遮断の例においてのみ、特異的に H3 受容体が up-regulation されることを明らかにしたものである。興味あることに他の受容体である H1, H2 においては片眼摘出モデルにおいても左右差は認められず、摘出効果で影響を受けなかった。この他 H3 レセプターの存在部位の検討や合成酵素阻害によるヒスタミン量の変化も研究されている。いずれにしても眼球摘出により H3 受容体のみが上丘で明らかに up-regulation するという事実は視覚情報が途絶えた時の中枢神経の反応として、またそれが関係している神経内分泌系のホメオスタシス維持の関連と考え合わせると非常に興味ある点である。明らかなメカニズムの解明には至っていないがこの事実を発見しただけでも博士論文として十分な価値のあるものと思われる。